

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-271528

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 10 月 18 日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

G 0 1 N 35/10

識別記号

庁内整理番号

F I

G 0 1 N 35/06

技術表示箇所

K

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平7-100421

(22) 出願日 平成 7 年 (1995) 3 月 31 日

(71) 出願人 000002082

スズキ株式会社

静岡県浜松市高塚町300番地

(72) 発明者 木田 正吾

神奈川県横浜市都筑区桜並木 2 番 1 号 ス

ズキ株式会社技術研究所内

(72) 発明者 木村 正史

神奈川県横浜市都筑区桜並木 2 番 1 号 ス

ズキ株式会社技術研究所内

(72) 発明者 横森 保彦

神奈川県横浜市都筑区桜並木 2 番 1 号 ス

ズキ株式会社技術研究所内

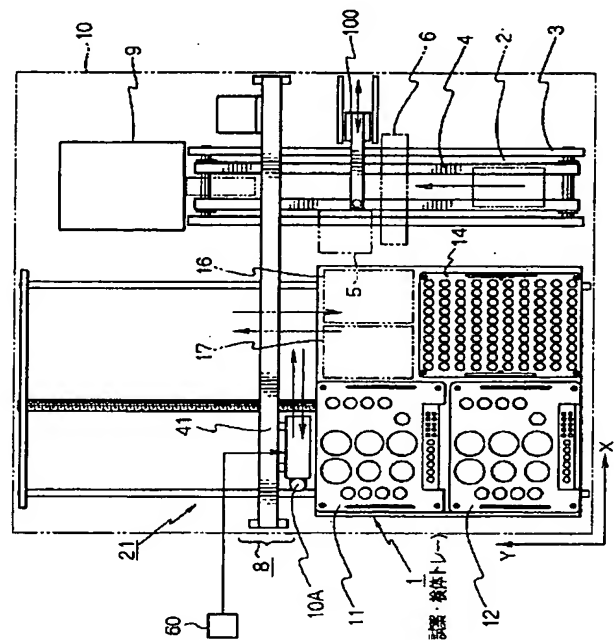
(74) 代理人 弁理士 高橋 勇

(54) 【発明の名称】 酵素免疫反応測定装置

## (57) 【要約】

【目的】 検体の希釈を高速に行うことにより、酵素免疫反応の測定に際しての前工程を短時間に安定して行うこと。

【構成】 一又は二以上の試薬、希釈液および検体の配置位置が予め特定された試薬・検体トレーに、マイクロプレートの反应用凹部に対応する希釈用凹部を複数有する希釈用マイクロプレートを配置し、分注手段が、検体又は希釈液等の所定量を吸引する分注ノズル部を有し当該分注ノズル部で吸引した検体又は希釈液を希釈用プレートの希釈用凹部またはマイクロ移送手段上のマイクロプレートに搬送して注入する試薬・検体分注機構と、当該分注ノズル部の吸引動作および吐出動作を制御する分注制御部とを備え、この分注制御部が、希釈用凹部に注入された希釈液および検体にたいする分注ノズル部の吸引および吐出の繰り返し動作を制御する機能を備えた。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一又は二以上の試薬、希釈液および検体の配置位置が予め特定された試薬・検体トレーと、この試薬・検体トレーから前記検体及び試薬を複数の反応用凹部を有するマイクロプレートに分注する分注手段と、当該マイクロプレートを免疫反応測定箇所へ搬送するマイクロプレート移送手段とを備え、

前記試薬・検体トレーに、前記マイクロプレートの反応用凹部に対応する希釈用凹部を複数有する希釈用マイクロプレートを配置し、

前記分注手段が、前記検体又は前記希釈液等の所定量を吸引する分注ノズル部を有し当該分注ノズル部で吸引した検体又は希釈液を前記希釈用プレートの前記希釈用凹部または前記マイクロ移送手段上のマイクロプレートに搬送して注入する試薬・検体分注機構と、当該分注ノズル部の吸引動作および吐出動作を制御する分注制御部とを備え、

この分注制御部が、前記希釈用凹部に注入された前記希釈液および検体に対する前記分注ノズル部の吸引および吐出の繰り返し動作を制御する機能を備えたことを特徴とする酵素免疫反応測定装置。

【請求項 2】 前記分注制御部が、前記試薬・検体分注機構の搬送動作を制御して前記希釈用凹部に前記分注ノズル部を移送制御する第 1 の移送制御機能と、当該希釈用希釈用凹部から希釈された検体を吸入した前記分注ノズル部を前記マイクロプレート移送手段上の前記マイクロプレートに移送制御する第 2 の移送制御機能とを備えたことを特徴とする請求項 1 記載の酵素免疫反応測定装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、酵素免疫反応測定装置に係り、とくに、検体の希釈を行うに酵素免疫反応測定装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 臨床検査における酵素免疫反応については、従来より当該免疫反応を的確に把握するための手法として、試薬メーカーが種々の手法およびそれに使用される各種試薬についての開発が進められている。

【0003】 この酵素免疫反応の測定に際しては、従来よりその前工程として、検体および試薬の分注、反応促進のための加振および温調、そして、次の試薬の分注工程に入るための洗浄（検体に対する試薬の反応部分は、洗浄しても壁面に残存する）等が、試薬を種々変化させて繰り返し行われるよになっている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上記従来例にあっては、検体および試薬の分注、反応促進のための加振および温調、そして、次の試薬の分注工程に入るための洗浄等のそれぞれが、作業員により異なった機器で行われて

いた。即ち、検体および試薬の分注は分注器で、また、加振、温調、洗浄は、それぞれ加振器、温調器、洗浄装置で、それぞれ別々に行われていた。

【0005】 このため、検体や試薬の移動には人力が介在することから反応測定に至る過程では各検体の待ち時間が多くなり、また、ときには検体の配置箇所の取り違え等も生じ易く、このため、酵素免疫反応の測定は時間がかかり、同時に作業員にとって精神的にも多くの労力を要するという不都合が常に伴っていた。

【0006】 また、酵素免疫反応の測定手法によっては、検体の希釈を行う必要がある。検体を希釈したい場合には、従来は、マイクロプレートに検体と希釈液とを分注することこの検体の希釈を行っていた。

【0007】 しかしながら、この従来例では、検体だけでなく希釈液までも分注することとなり、分注にかかる時間が増大してしまう。従って、他の加振機構等の各機構がこの希釈動作が終了するのを待たなければならないため、全体の進行が遅くなってしまう、という不都合があった。また、マイクロプレートの反応用凹部は約 30 μL 程度であり、一般的な分注ポンプでの保証できる採取量は液体の表面張力の影響などから 10 μL 程度である。このことから、反応用凹部に一杯の量を入れたときであっても、最大で 30 倍程度の希釈しか行えない。従って、希釈倍率が数百倍を必要とする試薬には対応できないこととなる。

## 【0008】

【発明の目的】 本発明は、かかる従来例の有する不都合を改善し、検体の希釈を高速に行うことにより、酵素免疫反応の測定に際しての前工程を短時間に安定して行うことができ、また、高い希釈倍率を必要とする試薬であっても対応することのできる酵素免疫反応測定装置を提供することを、その目的とする。

## 【0009】

【課題を解決する手段】 そこで、本発明では、第 1 の手段として、一又は二以上の試薬、希釈液および検体の配置位置が予め特定された試薬・検体トレーと、この試薬・検体トレーから検体及び試薬を複数の反応用凹部を有するマイクロプレートに分注する分注手段と、当該マイクロプレートを免疫反応測定箇所へ搬送するマイクロプレート移送手段とを備えている。しかも、試薬・検体トレーに、マイクロプレートの反応用凹部に対応する希釈用凹部を複数有する希釈用マイクロプレートを配置している。さらに、分注手段が、検体又は希釈液等の所定量を吸引する分注ノズル部を有し当該分注ノズル部で吸引した検体又は希釈液を希釈用プレートに希釈用凹部またはマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに搬送して注入する試薬・検体分注機構と、当該分注ノズル部の吸引動作および吐出動作を制御する分注制御部とを備え、この分注制御部が、希釈用凹部に注入された希釈液および検体に対する分注ノズル部の吸引および吐出の

繰り返し動作を制御する機能を備えた、という構成を採っている。これによって前述した目的を達成しようとするものである。

【0010】第2の手段として、第1の手段の構成に加え、分注制御部が、試薬・検体分注機構の搬送動作を制御して希釈用凹部に分注ノズル部を移送制御する第1の移送制御機能と、当該希釈用凹部から希釈された検体を吸入した分注ノズル部をマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに移送制御する第2の移送制御機能を備えた、という構成を採っている。

【0011】

【作用】第1の手段では、まず、試薬・検体トレー上の特定位置に又は二以上の試薬、希釈液および検体と、マイクロプレートの反応凹部に対応する希釈用凹部を複数有する希釈用マイクロプレートとが配置される。また、マイクロプレート移送手段には複数の反応凹部を有するマイクロプレートが設置される。

【0012】検体の希釈を行うとき、試薬・検体分注機構は、まず、試薬・検体トレー上の検体を分注ノズル部により吸引し、この分注ノズル部を希釈用マイクロプレートの希釈用凹部まで搬送し、さらに、当該検体を吐出する。同様に、試薬・検体トレー上の希釈液を当該に分注する。この検体及び希釈液の分注は前後が逆であっても良い。

【0013】次いで、分注制御部が、試薬・検体分注機構により希釈液および検体が希釈用凹部に注入されたときに、分注ノズル部の吸引および吐出の繰り返し動作を制御する。すると、当該希釈用凹部中の希釈液及び検体が分注ノズル部に吸引され、また吐出される。この吸引と吐出とを所定回数繰り返す制御をすると、希釈液と検体との混合液は十分に攪拌される。また、この希釈・攪拌動作は同一トレー上で行われるため、例えばマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに対して希釈液および検体の分注を行う場合に比較して移動量が少ない分高速に行われる。さらに、試薬・検体分注機構は、この希釈用プレート内の予め希釈された検体を所定のタイミングでマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに分注する。

【0014】第2の手段では、分注制御部が、試薬・検体分注機構の搬送動作を制御して希釈用凹部に分注ノズル部を位置付け制御する。すると、分注ノズル部は、当該希釈用凹部内の希釈された検体を吸引する。さらに、分注制御部は、この分注ノズル部をマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに位置付け制御する。次いで、分注ノズル部は、予め希釈液が注入されたマイクロプレートに当該希釈された検体を分注する。このため、マイクロプレートの反応凹部の容量と分注ノズルの保証できる採取量により高希釈が行えない場合であっても、希釈用プレートで希釈した倍率を2乗した倍率以内で希釈を行うこととなる。

【0015】

【実施例】以下、本発明の一実施例を図面に従って説明する。

【0016】図1乃至図2に、本実施例における装置全体の構成を示す。この図1乃至図2に示す実施例は、一又は二以上の試薬および検体の配置位置が予め特定された試薬・検体トレー1と、この試薬・検体トレー1に併設され、複数の反応凹部2Aを備えたマイクロプレート2を免疫反応測定箇所100に案内するマイクロプレート案内機構3と、このマイクロプレート案内機構3に併設されマイクロプレート2に所定の走行力を付勢するマイクロプレート移送機構としてのベルトコンベア機構4とを備えている。このベルトコンベア機構4では、段付ベルトが使用されている。

【0017】図3乃至図4に複数の反応凹部2Aを備えた透明プラスチックからなるマイクロプレート2を示す。このマイクロプレート2は本実施例では二つ準備され、一方のマイクロプレート2はマイクロプレート案内機構3上に載置されて試薬および検体が個別に注入され、また、他方の一方のマイクロプレート2は試薬・検体トレー1上に液希釈用として予め配設されるようになっている。

【0018】前述したマイクロプレート案内機構3に沿って、免疫反応測定箇所100と、試薬および検体が注入されたマイクロプレート2を加振する加振機構5と、マイクロプレート2の各反応凹部2Aを免疫反応完了後に個別に洗浄するマイクロプレート洗浄機構6とが配設されている。

【0019】更に、検体又は試薬の所定量を吸引する分注ノズル部7（図12参照）を有する試薬・検体分注機構8が、マイクロプレート案内機構3の上方で当該マイクロプレート案内機構3および試薬・検体トレー1を跨いだ状態で配設されている。この試薬・検体分注機構8は、分注ノズル部7で吸引した検体又は試薬を、前述した一方のマイクロプレート2の所定の凹部2Aへ搬送し注入する機能を備えている。

【0020】また、マイクロプレート案内機構3の一方の端部（図1の上方側）には、試薬および検体が注入されたマイクロプレート2を所定の反応温度に一定時間維持する恒温槽装置9が配設されている。符号10は本体ケースを示す。

【0021】以下、これを更に詳述する。

【0022】〔試薬・検体トレーについて〕試薬・検体トレー1は、検査方式により異なる複数の試薬を装備した一又は二以上の試薬ストッカ11、12を着脱自在に収納する試薬ストッカ領域13と、複数の検体を個別に収納する複数の検体収納部14Aを備えた検体ストッカ14を収納する検体ストッカ領域15とを備えている。

【0023】各試薬ストッカ11、12には、検査方式によっては異なった試薬ストッカ11、12が必要とさ

れることから、検査方式に対応した識別情報を設定する識別手段 11A、12A が装備されている。この識別手段 11A、12A は、本実施例では、図 1、図 7 に示すように各試薬ストッカ 11、12 の左端部に一列に設定された高さの異なる四個の円形超音波反射面 11A1、11A2、11A3、11A4；12A1、12A2、12A3、12A4（図 5、図 7 参照）により構成されている。この高さの相違は、前述した分注ノズル部 7 に併設された超音波センサ 10A によって順次検出されて図示しない制御手段によって識別され、これによって後述する各構成部分が当該所定の検査方式に沿って作動するようになっている。

【0024】図 8 に一方の試薬ストッカ 11 の斜視図を示す。

【0025】各試薬ストッカ 11、12 には、当該各試薬ストッカ 11、12 ごとに特定された検査方式を達成するための複数の試薬が装備されている。図 1、図 5、図 8 にあっては、中央部に大きさの異なる 6 個の試薬収納部 11e、12e が設けられ、この試薬収納部 11e、12e に試薬収納容器としての試薬ビン 11E、12E（図 7 参照）が収納されている。また、同図の右側には 5 個の大きさ同一の試薬収納部 11f、12f が設けられ、この試薬収納部 11f、12f に試薬ビン 11F、12F が収納されている。

【0026】ここで、この試薬ストッカ 11、12 に収納される各試薬ビン 11E、11F、12E、12F は、その開口部に位置がほぼ同一の水平面に配設されている。これによって当該各試薬ビン 11E～11F、12E～12F 内の試薬の残存量を容易に検知することが可能となっている。また、これにより当該試薬ストッカ 11、12 の位置が変化しても、試薬ビン 11E～11F、12E～12F が常に同一の高さであり特に突出した高さのものが無いことから、前述した分注ノズル部 7 が試薬ビン 11E～11F、12E～12F に衝突する不都合を予め有効に回避したものとなっている。

【0027】この試薬の残存量の検出は、実際には前述した分注ノズル部 7 に併設された超音波センサ 10A によって検出され、これによって試薬不足の場合は（検体の量の不足の場合も）、その旨が図示しない表示手段によって外部表示されるようになっている。また、この試薬の残存量は、液面データとして捕捉されることから、かかる情報に基づいて前述した制御手段では、分注ノズル部 7 の下降量を調整することが出来るようになっている。

【0028】更に、各試薬ストッカ 11、12 上の図 5 における下方部の領域には、当該各試薬ストッカ 11、12 に収納される各試薬ビンの開口部の大きさに対応して前述した分注ノズル部 7 用の太さの異なる複数種類の液吸入補助管 7E、7F の複数本が配設されている（図 6 参照）。この図 6 では、比較的太い液吸入補助管 7E

が前述した試薬ビン 11E、12E に対応してそれぞれ 6 本準備され、また、比較的細い液吸入補助管（ディスボチップ）7F が前述した試薬ビン 11F、12F 用として又検体吸入用として、各試薬ストッカ 11、12 毎に 10 本準備されている。これによって、使用する試薬の量に応じて試薬および検体を前述したマイクロプレート 2 に円滑に且つ能率よく分注することができるようになっている。

【0029】〔試薬・検体トレイ移送機構について〕上述した試薬・検体トレイ 1 には、図 1、図 9～図 11 に示すように、当該試薬・検体トレイ 1 を支持すると共に該試薬・検体トレイ 1 を前述した試薬・検体分注機構 8 の分注ノズル部 7 の移動方向にほぼ直交する方向に移送する試薬・検体トレイ移送機構 21 が装備されている。

【0030】ここで、図 9 における試薬・検体トレイ 1 は、図示方向が図 1 のものに比較して反時計方向に 90° 回転した状態となっている。図 9（A）は試薬・検体トレイ 1 が本体ケース 10 から突出した状態を示し、図 9（B）は試薬・検体トレイ 1 が本体ケース 10 内にはば収納された状態の例を示す。

【0031】また、図 10 は試薬・検体トレイ 1 が本体ケース 10 内の深部に配置された場合を示し、図 11 は前述した図 19（B）の右側面図を示す。

【0032】試薬・検体トレイ移送機構 21 は、試薬・検体トレイ 1 の下面側に装備され、当該試薬・検体トレイ 1 上の各試薬や検体の出し入れを円滑になし得るようになっている。この試薬・検体トレイ移送機構 21 は、図 1 において試薬・検体トレイ 1 を図 1 の上下方向に移送する Y 軸方向移送機能を有し、また、前述した試薬・検体分注機構 8 が分注ノズル部 7 を図 1 の左右方向に移送する機能、即ち、X 軸方向移送機能を有している。これによって、試薬・検体トレイ 1 上の各試薬や検体を、どの位置からも前述した一方のマイクロプレート 2 に（必要に応じて他方のマイクロプレート 2 にも）対して自由且つ迅速に分注し得るようになっている。

【0033】この試薬・検体トレイ移送機構 21 は、前述した試薬・検体トレイ 1 を支持すると共に該試薬・検体トレイ 1 が図 1 の上下方向に移動するのを案内するガイド枠体 21A と、このガイド枠体 21A に沿って配設され試薬・検体トレイ 1 に移動力を付勢するボールねじ機構部 21B と、このボールねじ機構部 21B のねじ軸を回転駆動するトレイ駆動モータ 21C とを備えている。符号 21D はトレイ駆動モータ 21C の回転力をボールねじ機構部 21B に伝達するベルト機構部を示す。

【0034】更に、符号 21a はガイド枠体 21A に対応して試薬・検体トレイ 1 に装備されたりニアガイドを示し、また、符号 21Ba はボールねじ機構部 21B のねじ軸により移送駆動される被駆動部材を示す。この被駆動部材 21Ba が試薬・検体トレイ 1 の裏面に装着され、これによって試薬・検体トレイ 1 が、前述した Y 軸

方向に走行駆動され、前述したようにマイクロプレート 2 に対する各試薬や検体の分注動作が可能となり、同時に、前述した各試薬ストック 1 1、1 2 および検体ストック 1 4 を図 9 (A) に示すように本体ケース 1 0 から突出させることができる。このため、各試薬ストック 1 1、1 2 および検体ストック 1 4 の搬入搬出作業を、円滑に且つ迅速に成し得るようになっている。

【0035】〔試薬・検体分注機構 8 について〕次に、試薬・検体分注機構 8 について説明する。

【0036】図 1 2 乃至図 1 3 にこれを示す。この図 1 2 乃至図 1 3 に示す試薬・検体分注機構 8 は、マイクロプレート案内機構 3 および試薬・検体トレー 1 を跨ぐようにして装備されたノズル部移送支持体 4 1 と、このノズル部移送支持体 4 1 に支持され且つ当該ノズル部移送枠体 4 1 に沿って移送可能に装備された分注ノズル部 7 と、この分注ノズル部 7 に走行力を付勢するノズル部 X 軸移送手段 4 3 とを備えている。

【0037】分注ノズル部 7 は、上下動可能に構成された二本の分注ノズル 7 A、7 B と、この分注ノズル 7 A、7 B の上下動を案内すると共に該当該分注ノズル 7 A、7 B に対してその上下動を個別に付勢するボールねじ機構 4 4 A、4 4 B と、この各ボールねじ機構 4 4 A、4 4 B を個別に駆動する分注ノズル部下降駆動モータ 4 5 A、4 5 B とを備えている。

【0038】符号 4 5 a、4 5 b は、分注ノズル部下降駆動モータ 4 5 A、4 5 B の回転力を前述したボールねじ機構 4 4 A、4 4 B に伝達する弾性部材からなる継ぎ手を示す。また、符号 4 6 はノズル部枠体を示す。この図 1 2、図 1 3 に示す分注ノズル 7 A、7 B は、一方の分注ノズル 7 A が比較的太い液吸入補助管 7 E を装備し、他方の分注ノズル 7 B が比較的細い液吸入補助管 7 F を装備している。

【0039】これによって、本実施例では、前述したように試薬ビン 1 1 E、1 1 F、1 2 E、1 2 F の大きさ、或いは使用する試薬の量などの相違等に対応して、異なった種々の条件に対応し得るようになっている。

【0040】また、ノズル部 X 軸移送手段 4 3 は、分注ノズル部 7 を装備したノズル部枠体 4 6 をノズル部移送枠体 4 1 に沿って移送するボールねじ機構 4 3 A と、このボールねじ機構 4 3 A の動作を付勢力するノズル部 X 軸移送モータ 4 3 B とを備えている。符号 4 3 C は、ノズル部 X 軸移送モータ 4 3 B の回転力をボールねじ機構 4 3 A に伝達するベルト機構部を示す。

【0041】このため、この試薬・検体分注機構 8 と前述した試薬・検体トレー移送機構 1 6 とが協同することにより、試薬・検体トレー 1 上の複数の各試薬および検体を前述したマイクロプレート 2 の各反応凹部 2 A に対して自由に、しかも迅速に且つ高精度に、試薬分注および検体分注をなし得ることが可能となつてゐる。

【0042】〔分注機構による希釈動作〕次に、試薬・

検体分注機構 8 による検体の希釈動作を図 1、図 1 4 乃至図 1 5 について説明する。

【0043】本実施例では、試薬・検体トレー 1 に、マイクロプレート 2 の反応凹部 2 A に対応する希釈用凹部 1 7 A を複数有する希釈用マイクロプレート 1 7 を配置している。また、試薬・検体分注機構 8 には、分注ノズル部 7 の吸引動作および注入動作を制御する分注制御部 6 0 が併設されている。

【0044】この分注制御部 6 0 は、希釈用凹部 1 7 A に注入された希釈液および検体に対する分注ノズル部 7 の吸引および吐出の繰り返し動作を制御する機能を備えている。この場合の動作を図 1 4 を参照して説明する。

【0045】まず、分注制御部 6 0 は、試薬・検体分注機構 8 の搬送動作を制御して検体を希釈用プレート 1 7 に分注する（ステップ K 1 0）。さらに、希釈液を希釈用マイクロプレートに分注する（ステップ K 1 2）。この希釈液及び検体の分注は順序が逆であっても良い。次いで、当該検体および希釈液が分注された希釈用凹部を攪拌する（ステップ K 1 4）。この攪拌は、本実施例では、検体と希釈液の混合液を分注ノズル部 7 により吸引、吐出を繰り返すことで行っている。

【0046】さらに、必要な検体数の希釈が終了するまでステップ K 1 0 から K 1 4 までを繰り返す（ステップ K 1 6）。これにより希釈処理が終了する。この希釈処理は、通常の分注に先立って行っておくようにしても良い。

【0047】さらに、当該希釈された検体について加振や加温の反応促進処理を開始するときに、希釈プレート 1 7 の希釈された検体をマイクロプレート案内機構 3 上のマイクロプレート 2 に分注する。

【0048】図 1 4 に示した希釈処理では、試薬・検体トレー 1 上に位置付けられた検体と希釈液とを、同じく試薬・検体トレー 1 上に位置付けられた希釈用プレート 1 7 上に分注するため、試薬・検体分注機構 8 の動作は短い距離で行われることとなり、このため、希釈処理を高速に行うことができる。

【0049】また、希釈液と検体の攪拌を分注ノズル部 7 による吸引および吐出の繰り返しにより行うため、極めて良好にかつ高速に希釈液と検体とが混合される。

【0050】図 1 5 は他の希釈動作例を示すフローチャートである。この図 1 5 に示す例では、分注制御部 6 0 が、試薬・検体分注機構の搬送動作を制御して希釈用凹部に分注ノズル部を位置付け制御する機能と、当該希釈用希釈用凹部から希釈された検体を吸入した分注ノズル部をマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに位置付け制御する機能を備えている。また、

【0051】この図 1 5 に示した例では、分注制御部 6 0 は、まず、図 1 4 に示したステップ K 1 0 から K 1 6 までの処理を行う。これにより、所定の倍率で希釈された検体が希釈プレートに蓄積されている。次いで、分注

制御部 6 0 は、試薬・検体分注機構 8 の動作を制御して、必要検体数分の希釈液を一度に分注する（ステップ K 1 8）。さらに、希釈された検体の一定量をマイクロプレート案内機構 4 上のマイクロプレート 2 に分注する（ステップ K 2 0）。これは、検体が分注された時点で反応が開始するが、希釈液を始めに分注しておいても問題ないため、試薬が予め塗布されたマイクロプレート 2 には、先に希釈液を分注している。逆に、検体を先に分注すると、濃い検体で反応が開始してしまい、しかも、希釈液が分注される間にこの濃い検体で反応してしまう。しかし、マイクロプレート 2 に予め希釈液を分注しておくと、マイクロプレート 2 全体の各検体の反応時間をほぼ一定とすることができる。また、分注ノズル部 7 の先端を希釈液中に入れたまま検体を当該反応用凹部 2 A に注入すると、分注精度がよくなり、測定に不可欠な分注量の精度を保つことができる。

【0052】次いで、ステップ K 1 4 と同様に、希釈された検体と希釈液の混合液の吸引・吐出を一定回数繰り返す。このとき、分注ノズル部 7 を上下動させつつ混合液の吸引および吐出を行うようにしても良い。さらに、必要な検体数の希釈が終了するまでステップ K 1 8 から K 2 2 までを繰り返す（ステップ K 1 6）。

【0053】本実施例では、分注ノズル部 7 の最少保証採取量が 10 [ $\mu$ l] であるのに対して、マイクロプレート 2 の反応用凹部 2 A は、希釈用プレート 1 7 の凹部 1 7 A とほぼ等しく、約 300 [ $\mu$ l] であるため、図 1 4 に示した希釈処理ではおよそ 30 倍までの希釈しか行えないが、図 1 5 に示した希釈動作では、希釈された検体をさらに、マイクロプレート 2 の未使用状態の反応用凹部 2 A を使用して希釈するため、飛躍的に高倍率の希釈を行うことができる。

【0054】〔免疫反応測定時の動作〕次に、上記実施例により免疫反応測定を行う場合の標準的な動作の一例を説明する。

【0055】まず、各反応用凹部 2 A に対して予め所定の試薬が塗布されたマイクロプレート 2 をベルトコンベア機構 4 上に載置する。次に、ベルトコンベア機構 4 を作動させて当該マイクロプレート 2 を試薬・検体分注機構 8 による試薬および検体の分注可能位置まで搬送する。

【0056】この位置で、試薬・検体分注機構 8 を作動させて前述した検体ストッカ 1 4 内の検体をマイクロプレート 2 の各反応用凹部 2 A に分注する。この間、試薬・検体分注機構 8 は、その分注ノズル部 7 を検体ストッカ 1 4 部分に移送し且つ下降制御して所定の検体を吸引し、再び上昇してマイクロプレート 2 側に移送され、さらに又マイクロプレート 2 側で下降制御されて検体分注動作を完了するようになっている。

【0057】かかる分注動作が完了すると、ベルトコンベア機構 4 はマイクロプレート 2 を加振機構 5 部分に移

送する。そして加振機構 5 を作動させて所定時間、マイクロプレート 2 を加振して反応を促進させ、更にその後に当該マイクロプレート 2 を恒温槽 9 内へ搬入し温度調節を行って反応を更に促進させる。この恒温槽 9 での反応促進工程が完了すると、再びベルトコンベア機構 4 を作動させてマイクロプレート 2 をマイクロプレート洗浄機構 6 の位置まで搬送し、ここで前述した動作により各反応用凹部 2 A 内の洗浄が行われる。

【0058】このマイクロプレート洗浄機構 6 による洗浄が終了すると、当該マイクロプレート 2 の各反応用凹部 2 A には、酵素標識抗体試薬が前述した試薬ストッカ 1 1（又は 1 2）内から選択され分注される。この酵素標識抗体試薬の分注後、マイクロプレート 2 は再び恒温槽 9 内へ搬入され、ここで温度調節されて反応促進が図られる。この恒温槽 9 内での反応完了後、マイクロプレート 2 の各反応用凹部 2 A は再びマイクロプレート洗浄機構 6 による洗浄が行われる。

【0059】この酵素標識抗体試薬の分注、反応、洗浄の各工程が完了すると、次に、発色気質試薬が、試薬ストッカ 1 1（又は 1 2）内から選択され、マイクロプレート 2 の各反応用凹部 2 A に分注される。この分注後、マイクロプレート 2 は再び恒温槽 9 内へ搬入されて温度調節されて反応促進が図られる。

【0060】この発色気質試薬の分注、反応の各工程が完了すると、次に、停止液試薬が、試薬ストッカ 1 1（又は 1 2）内から選択され、マイクロプレート 2 の各反応用凹部 2 A に分注される。そして、この停止液試薬の分注後、マイクロプレート 2 は免疫反応測定箇所 1 0 0 に搬送され、ここで前述した免疫反応測定が実施され、この免疫反応測定箇所 1 0 0 での測定結果に基づいて所定の解析がおこなわれ、その結果が判定されるようになっている。

【0061】このように、上記実施例によると、酵素免疫反応の測定に際しては、分注、反応、洗浄の各工程の繰り返しの多いことから従来より困難視されていた自動化が可能となり、このため、酵素免疫反応の測定を迅速に且つ高精度に実施する事が可能となり、試薬メーカー毎に異なる各種項目の検査を一台の装置で実施することができるという利点がある。

【0062】尚、上記実施例では、マイクロプレート移送機構としてベルトコンベア機構 4 を使用した場合を例示したが、マイクロプレート移送機構として機能するものであればベルトコンベア機構以外の他の機構を使用してもよい。

【0063】また、試薬・検体トレー移送機構 1 6 を試薬・検体トレー 1 に装備した場合を例示したが、試薬・検体トレー 1 を前述した試薬・検体分注機構 8 に沿った一列の物を使用することにより、試薬・検体トレー移送機構 1 6 については特に装備しなくてもよい。また、試薬・検体分注機構 8 を Y 軸方向に移動可能に構成しても



よい。

#### 【0064】

【発明の効果】本発明は以上のように構成され機能するので、これによると、請求項1記載の発明では、分注制御部が、試薬・検体分注機構により希釈液および検体が希釈用凹部に注入されたときに、分注ノズル部の吸引および吐出の繰り返し動作を制御するため、当該希釈用凹部中の希釈液及び検体が分注ノズル部に吸引され、また吐出され、この吸引と吐出とを所定回数繰り返すことにより、希釈液と検体との混合液を十分に攪拌することができる。また、この希釈・攪拌動作は同一トレイ上で行われるため、例えばマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに対して希釈液および検体の分注を行う場合に比較して移動量が少ない分高速に行われる。例えばマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに対して希釈液および検体の分注を行う場合に比較して移動量が少ない分高速に希釈を行うことができる。また、希釈された検体は希釈用マイクロプレートに蓄積されることとなるため、この希釈を分注に先立って予め行うことができ、従って、実際の分注時間を短縮することが可能となる。このように、検体の希釈を高速に行うことにより、酵素免疫反応の測定に際しての前工程を短時間に安定して行うことができる従来にない優れた酵素免疫反応測定装置を提供することができる。

【0065】請求項2記載の発明では、分注制御部が、希釈用凹部内の希釈された検体を吸引したこの分注ノズル部をマイクロプレート移送手段上のマイクロプレートに位置付け制御し、分注ノズル部は、予め希釈液が注入されたマイクロプレートに当該希釈された検体を吐出するため、マイクロプレートの反応凹部の容量と分注ノズルの保証できる採取量により高希釈が行えない場合であっても、希釈用プレートで希釈した倍率を2乗した倍率以内で希釈を行うこととなる。

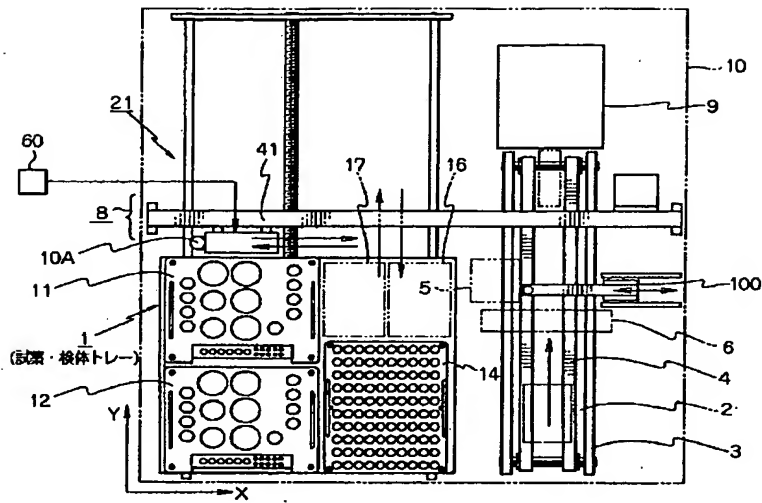
【0066】しかも、このような高倍率での希釈の場合、一度に高倍率で希釈すると攪拌に長時間必要となるため、当初から例えば100倍に希釈するよりも、分注制御部による2段階の希釈で、例えば、まず10倍に希釈して攪拌し、十分に攪拌されたものの一部をまた10倍に希釈して攪拌する方が希釈を高速に行うことができる。さらに、分注ノズル部は、混合液の吸引及び吐出の継続により混合液を良好に攪拌するため、この2段階の希釈に必要な攪拌を高速に行うことができる。さらに、この希釈を繰り返すことにより希釈倍率に制限がなくなるばかりか、高速に当該高倍率希釈を行うことがで

きる。このように、高い希釈倍率を必要とする試薬であっても対応することのできる従来にない優れた酵素免疫反応測定装置を提供することができる。

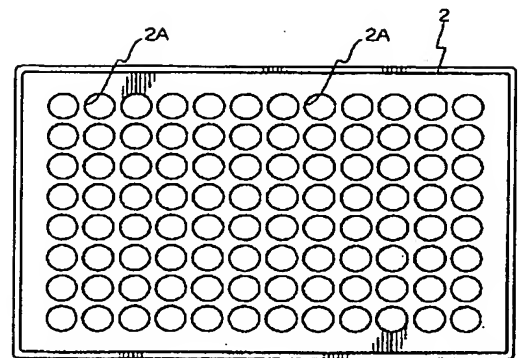
#### 【図面の簡単な説明】

- 05 【図1】本発明による酵素免疫反応測定装置の実施例の構成を示す一部省略した平面図である。
- 【図2】図1内に開示した各構成部材相互間の位置関係を示す概略斜視図である。
- 【図3】マイクロプレートの一例を示す平面図である。
- 10 【図4】図3に示したマイクロプレートの断面図である。
- 【図5】図1に示した試薬・検体トレイ部分を示す詳細説明図である。
- 【図6】図5に示した試薬・検体トレイ部分の一部省略した正面図である。
- 15 【図7】図5に示した試薬・検体トレイ部分の一部省略した左側面図である。
- 【図8】図1内に開示した試薬ストックの例を示す斜視図である。
- 20 【図9】図1内に開示した試薬・検体トレイとその駆動機構（Y軸方向）との関係を示す図で、図9（A）は図1内の試薬・検体トレイ部分を反時計方向に180度回転した状態を示す平面図を示し、図9（B）は図9（A）の動作を示す説明図である。
- 25 【図10】図9（A）に示した試薬・検体トレイ部分の動作を示す説明図である。
- 【図11】図10に示した試薬・検体トレイ部分の右側面図である。
- 【図12】図1に開示した試薬・検体分注機構の例を示す一部省略した正面図である。
- 30 【図13】図12に示した試薬・検体分注機構の右側面図である。
- 【図14】図1に示した構成での検体の希釈処理の一例を示すフローチャートである。
- 35 【図15】図1に示した構成での検体の希釈処理の他の例（高希釈）を示すフローチャートである。
- 【符号の説明】
- 1 試薬・検体トレイ
- 2 マイクロプレート
- 40 3, 4 マイクロプレート移送手段（マイクロプレート案内機構3及びベルトコンベア機構4）
- 8 試薬・検体分注機構
- 17 希釈用マイクロプレート
- 60 分注制御部

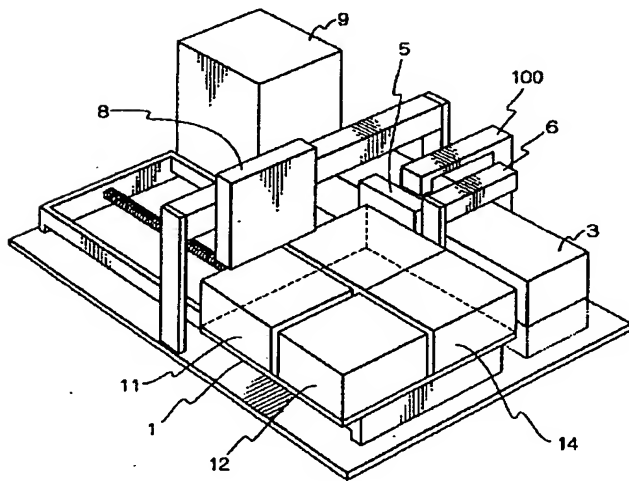
【図1】



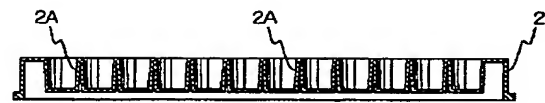
【図3】



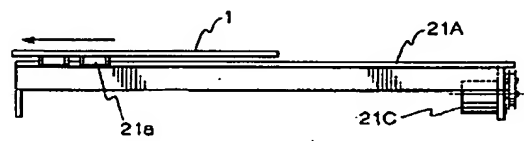
【図2】



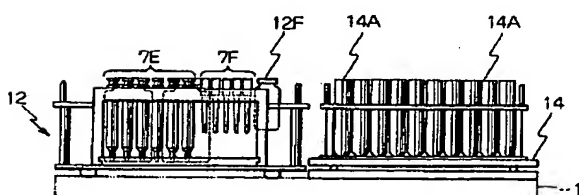
【図4】



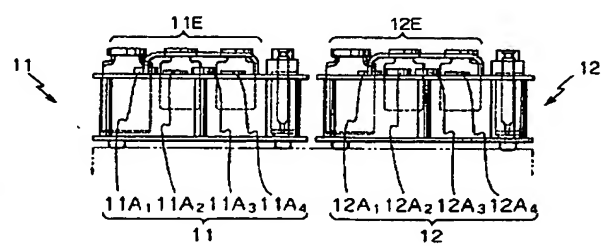
【図10】



【図6】

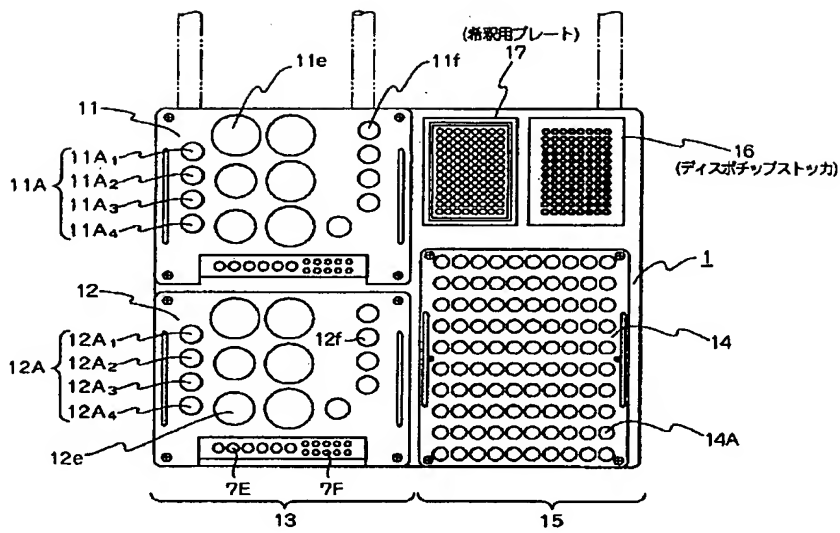


【図7】

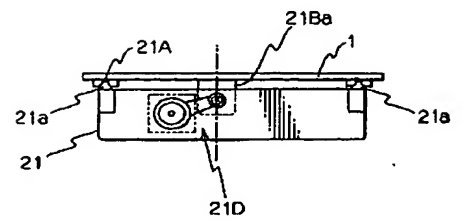




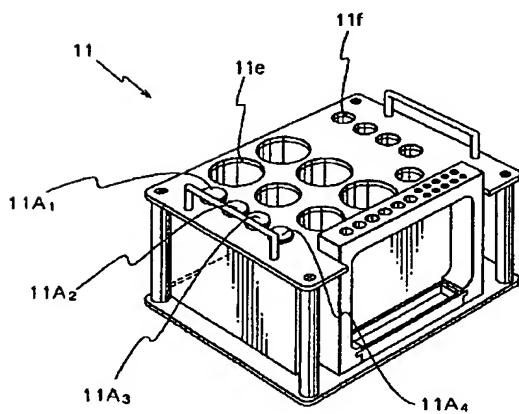
【図 5】



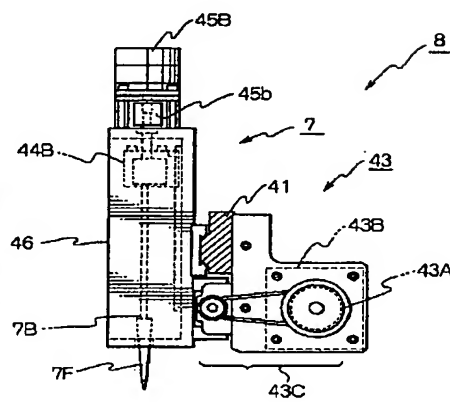
【図 11】



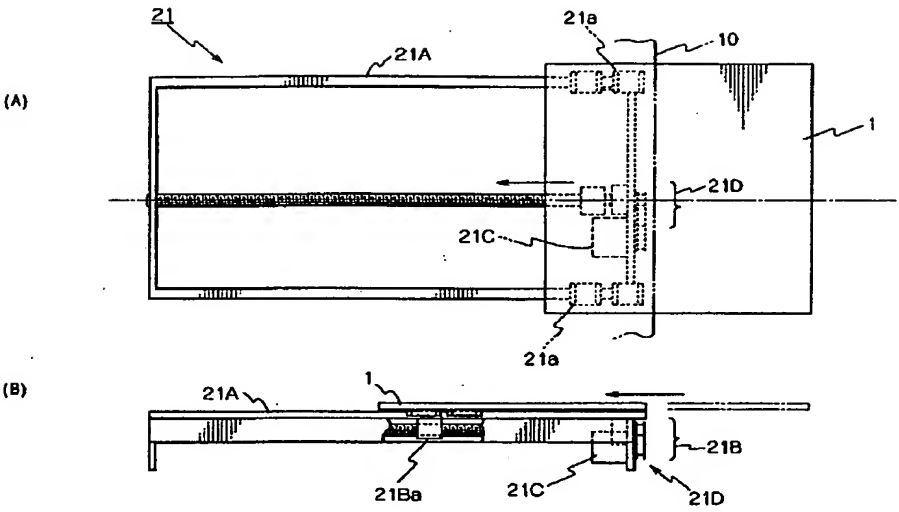
【図 8】



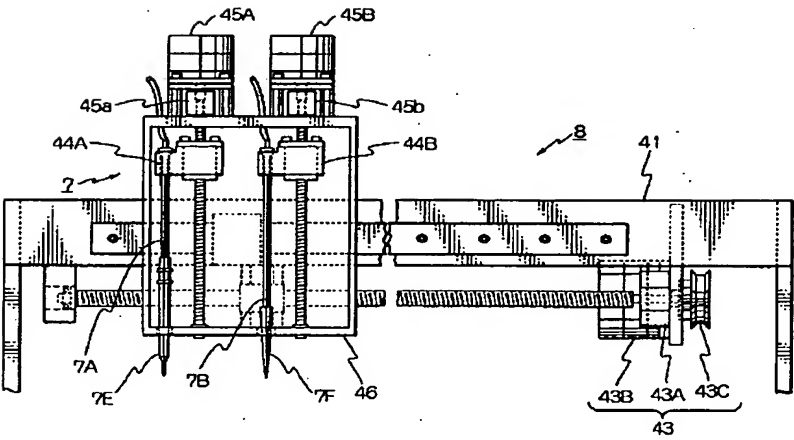
【図 13】



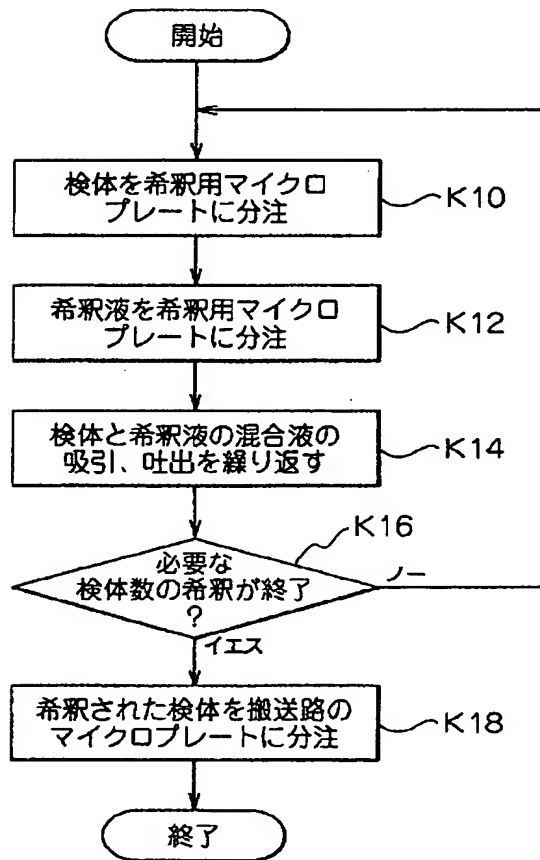
【図 9】



【図 12】



【図 1 4】



【図 1 5】

